

Современная парадигма применения глюкокортикостероидов для лечения иммуновоспалительных заболеваний почек

Н.М. Буланов[✉], И.Н. Бобкова, С.В. Моисеев

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

С начала 1950-х годов глюкокортикостероиды (ГКС) остаются одним из основных компонентов терапии иммуновоспалительных заболеваний почек. Однако многочисленные нежелательные явления длительной терапии ГКС стали основанием для разработки новых подходов к иммуносупрессивной терапии. В настоящее время накоплена доказательная база, обосновывающая возможность применения стероид-сберегающих схем терапии многих форм гломерулонефритов. Так, рандомизированное контролируемое исследование PEXIVAS показало эффективность и безопасность быстрого снижения дозы ГКС начиная со 2-й недели комбинированной терапии поражения почек, ассоциированного с васкулитами, ассоциированными с антителами к цитоплазме нейтрофилов. В крупных исследованиях продемонстрирована возможность применения более низких доз преднизолона 0,3–0,5 мг/кг в составе мультитаргетных схем лечения наиболее тяжелых классов волчаночного нефрита. Применение ингибиторов кальцинейрина позволяет использовать низкие дозы ГКС для индукции ремиссии мембранозной нефропатии, а ритуксимаба – воздержаться от назначения ГКС у пациентов с умеренным риском прогрессирования заболевания. Назначение монотерапии ГКС в средней дозе показало свою эффективность в лечении иммуноглобулин-А-нефропатии. Длительное применение ГКС в высокой дозе остается 1-й линией лечения болезни минимальных изменений и фокально-сегментарного гломерулосклероза, однако у пациентов с рецидивирующим и стероидзависимым вариантами заболеваний добавление к терапии такролимуса или ритуксимаба позволяет добиться стероид-сберегающего эффекта. В настоящее время подвергнута пересмотру и роль пульс-терапии ГКС, хотя она и остается одним из обязательных компонентов терапии ряда заболеваний. Таким образом, общая тенденция направлена на сокращение максимальных доз и/или продолжительности лечения ГКС. Однако реализация этого подхода требует четкой верификации диагноза заболевания, персонализированной оценки тяжести его течения, а также потенциальных рисков и пользы.

Ключевые слова: глюкокортикостероиды, гломерулонефрит, нефротический синдром, системные васкулиты, системная красная волчанка

Для цитирования: Буланов Н.М., Бобкова И.Н., Моисеев С.В. Современная парадигма применения глюкокортикостероидов для лечения иммуновоспалительных заболеваний почек. Терапевтический архив. 2023;95(6):451–456. DOI: 10.26442/00403660.2023.06.202265

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

EDITORIAL ARTICLE

State-of-the-art paradigm of corticosteroid therapy for immune-mediated inflammatory kidney diseases

Nikolay M. Bulanov[✉], Irina N. Bobkova, Sergey V. Moiseev

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Since 1950's corticosteroids (CS) have remained the cornerstone of immunosuppressive therapy for immune-mediated kidney diseases. However multiple adverse events, associated with the prolonged CS therapy, became the basis for the development of novel treatment approaches. Current evidence supports the implementation of the steroid-sparing regimens for the treatment of different types of glomerulonephritis. Randomised controlled trial PEXIVAS demonstrated the efficacy and safety of early steroid tapering, starting from the second week of therapy, in patients with ANCA-associated vasculitis with kidney involvement. Several trials showed the efficacy of oral prednisolone 0.3–0.5 mg/kg/daily as a part of multitarget therapy for severe proliferative lupus nephritis. A combination of calcineurin inhibitors and low-dose CS are effective for remission induction in membranous nephropathy, as well as the steroid-free rituximab regimen for the patients with moderate risk of disease progression. Medium dose CS showed promising effect in patients with IgA-nephropathy. Long-term high dose CS remain the standard-of-care for the treatment of minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis, however patients with steroid-dependent and relapsing disease tacrolimus and rituximab can help to achieve steroid-sparing effect. The role of CS pulse-therapy is currently debated, nevertheless it remains a compulsory treatment in several conditions. Thus, overall trend is directed towards the minimization of the maximal doses of CS and/or treatment duration. However, to implement this approach morphological verification of the diagnosis and personalized assessment of the potential risk and benefit are required.

Keywords: corticosteroids, glomerulonephritis, nephrotic syndrome, systemic vasculitis, systemic lupus erythematosus

For citation: Bulanov NM, Bobkova IN, Moiseev SV. State-of-the-art paradigm of corticosteroid therapy for immune-mediated inflammatory kidney diseases. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(6):451–456. DOI: 10.26442/00403660.2023.06.202265

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Буланов Николай Михайлович – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Клиники ревматологии, нефрологии и нефропатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3. Тел.: +7(919)100-22-79; e-mail: bulanov_n_m@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-3989-2590

Бобкова Ирина Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Клиники ревматологии, нефрологии и нефропатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3. ORCID: 0000-0002-8007-5680

[✉]Nikolay M. Bulanov. E-mail: bulanov_n_m@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-3989-2590

Irina N. Bobkova. ORCID: 0000-0002-8007-5680

Введение

На протяжении более 70 лет глюкокортикостероиды (ГКС) остаются одним из основных компонентов лечения иммуновоспалительных заболеваний почек. В первых исследованиях, опубликованных в 1950-е годы, назначение коротких (от 5 до 14 дней) курсов лечения кортизоном и адренкортикотропным гормоном позволило добиться увеличения диуреза, уменьшения выраженности отеков и альбуминурии [1, 2]. Вскоре пролонгированные до нескольких месяцев курсы лечения преднизолоном (ПЗ) перорально стали одним из основных методов терапии аутоиммунных заболеваний почек и позволили радикально снизить раннюю смертность пациентов, в первую очередь детского возраста [3].

Достаточно быстро в небольших исследованиях установили, что у пациентов с поражением почек в рамках системных аутоиммунных заболеваний более эффективно длительное применение ГКС в высоких дозах [4–6]. В нашей стране опыт применения ГКС для лечения системных аутоиммунных заболеваний с поражением почек представлен Е.М. Тареевым и В.А. Насоновой [7]. Эти работы заложили основы применения ГКС в высоких и сверхвысоких (пульс-терапия) дозах¹, однако вскоре получены данные о том, что комбинированная терапия ГКС и цитостатиками более эффективна, чем монотерапия ГКС, для лечения многих форм гломерулонефрита (ГН) [8–10].

Хотя длительное применение ГКС в высокой дозе оставалось обязательным компонентом терапии, оптимизация их применения в течение длительного времени не являлась предметом клинических исследований. Однако уже в ранних работах задокументированы многочисленные нежелательные явления (НЯ) терапии ГКС [6, 11]. Современные эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что длительное применение ГКС, в том числе в умеренной дозе, ассоциировано с повышенной смертностью от сердечно-сосудистых причин у пациентов с системными васкулитами и системной красной волчанкой (СКВ) [12]. Инфекционные осложнения, которые также являются одной из ведущих причин летальных исходов у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, также значимо ассоциированы с применением не только цитостатиков, но и высоких доз ГКС [13].

В связи с этим при назначении иммуносупрессивной терапии перед врачами всегда встает вопрос о том, как добиться максимальной эффективности лечения, по возможности избегая его НЯ. Одним из путей решения является применение стероид-сберегающих схем лечения: сокращение дозы ГКС и продолжительности их применения, а также назначение более безопасных препаратов других классов, которые могут частично или полностью заменить ГКС без потери эффективности. К настоящему времени накоплена значительная доказательная база, обосновывающая применение этого подхода, который зафиксирован в отечественных и международных рекомендациях. Однако эффективность этого подхода изучена только для определенных форм ГН, диагностика которых в большинстве случаев требует морфологической верификации [14].

ГН, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов

Эффективность ГКС в уменьшенной дозе для лечения пациентов с васкулитами, ассоциированными с антителами к цитоплазме нейтрофилов с поражением почек, продемонстрирована в рандомизированном контролируемом исследовании PEXIVAS [13]. Назначение ПЗ перорально в дозе 1 мг/кг (но не более 75 мг/сут) с последующим быстрым снижением дозы вдвое начиная со 2-й недели лечения в сочетании с цитостатиками оказалось не менее эффективным, чем традиционная схема терапии с более медленным снижением дозы ПЗ (на 10 мг начиная с 3-й недели лечения), в отношении рисков развития летального исхода, терминальной почечной недостаточности, обострений заболевания и тяжелых НЯ. При этом применение схемы сопровождалось достоверно меньшей частотой развития тяжелых инфекционных осложнений. В связи с этим KDIGO и Ассоциация нефрологов России предлагают именно эту схему применения ГКС в качестве основной для лечения пациентов с ГН, ассоциированным с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА-ГН) [14, 15].

В то же время высококачественных интервенционных исследований эффективности пульс-терапии ГКС при АНЦА-ГН не проводилось. В ретроспективном исследовании показано, что применение пульс-терапии метилпреднизолоном (МПЗ) в дебюте заболевания значимо не влияет на почечную выживаемость и частоту обострений заболевания, однако повышает риск инфекционных осложнений и сахарного диабета [16].

Потенциальная возможность применения бесстероидных схем лечения АНЦА-ГН связана с внедрением в практику антагонистов C5a-компонента комплемента. Результаты рандомизированного исследования ADVOVATE показали, что сочетание антагониста рецепторов C5a авакопана с циклофосфамидом (ЦФ) или ритуксимабом (РТМ) не менее эффективно, чем традиционная комбинация ГКС и цитостатиков [17].

При использовании более традиционных схем лечения остается неясным вопрос о роли ГКС в поддержании ремиссии АНЦА-ГН. Данные рандомизированных исследований MAINRITSAN и RITAZAREM, изучавших применение РТМ для поддержания ремиссии заболевания, демонстрируют, что препарат эффективен в режиме монотерапии после отмены ГКС вскоре после достижения ремиссии [18, 19]. В 2010 г. в метаанализе, посвященном определению продолжительности поддерживающего лечения ГКС, установлено, что частота обострений у пациентов, получавших низкие дозы ГКС в составе комбинированной поддерживающей терапии на протяжении >12 мес, может оказаться несколько ниже по сравнению с пациентами, у которых лечение ГКС полностью прекращают менее чем через 12 мес [20]. В настоящее время продолжаются рандомизированные исследования TAPIR (NCT01933724) и MAINEPSAN (NCT03290456), в которых сопоставляют эффективность коротких (<12 мес) и пролонгированных курсов лечения ГКС.

Информация об авторах / Information about the authors

Моисеев Сергей Валентинович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, дир. Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3. ORCID: 0000-0002-7232-4640

Sergey V. Moiseev. ORCID: 0000-0002-7232-4640

¹Традиционно при пересчете на ПЗ низкими называют дозы ≤7,5 мг/кг, средними – дозы от >7,5 до 30 мг/сут, высокими – дозы от >30 до 100 мг/сут.

Волчаночный нефрит

Тактика применения ГКС зависит от класса волчаночного нефрита (ВН) и тяжести его течения. Для индукции ремиссии ВН III–IV класса традиционно используют сочетание ГКС с ЦФ или микофенолата мофетилом (ММФ), а также гидроксихлорохином. При этом в нескольких исследованиях показано, что применение ГКС в дозе $\leq 0,5$ мг/кг в сутки по ПЗ не уступает эффективности более высоким дозам [21, 22]. В связи с этим EULAR/ERA-EDTA и Ассоциация нефрологов России предлагают начинать индукцию ремиссии с проведения пульс-терапии МПЗ в суммарной дозе 500–2500 мг с последующим переходом на прием ПЗ перорально в дозе 0,3–0,5 мг/кг в сочетании с цитостатиком [23, 24]. В то же время рекомендации KDIGO предлагают использовать ПЗ перорально в начальной дозе 0,5–1,0 мг/кг [14]. При достижении ответа на лечение доза ПЗ должна быть снижена до $\leq 7,5$ мг/сут в течение 3–6 мес (что является в том числе одним из критериев ремиссии заболевания). Лечение ВН V класса предусматривает применение еще более низкой начальной дозы ГКС – 20 мг/сут по ПЗ, с последующим снижением до 5 мг/сут за 3 мес [14].

В рандомизированном исследовании AURORA продемонстрировано, что сочетание двух сеансов пульс-терапии МПЗ в дозе 250–500 мг с последующим назначением ПЗ перорально в начальной дозе 20–25 мг/сут (и снижением до 2,5 мг/сут за 16 нед), а также ММФ в дозе 2 г/сут и ингибитора кальцинейрина нового поколения воклоспорина 23,7 мг 2 раза в сутки позволяет добиться полного ответа ВН III, IV или V классов у 41% пациентов через 52 нед лечения [25].

Хотя эффективность более низких доз ГКС для индукции ремиссии продемонстрирована в нескольких исследованиях, перспективы применения бесстероидных схем лечения ВН не так очевидны. В исследовании 2013 г. сочетанная терапия РТМ, ММФ и двумя инфузиями МПЗ в дозе 0,5 г без последующего назначения ГКС перорально по эффективности оказалась сопоставима с традиционными схемами лечения (в историческом контроле), однако сопровождалась развитием серьезных инфекционных осложнений у 10% пациентов [26]. Дальнейшая оптимизация терапии ГКС у пациентов с ВН может быть связана с применением новых препаратов и их сочетаний, в частности комбинации белимумаба и РТМ (или других анти-В-клеточных препаратов), блокаторов рецепторов интерферона 1-го типа (анифролумаб), однако результаты исследований, которые могли бы подтвердить эту гипотезу, в настоящее время отсутствуют [27].

Не до конца разработанным остается и вопрос об оптимальной продолжительности поддерживающей терапии ГКС в низкой дозе у пациентов с ВН. В ряде исследований продемонстрировано, что отмена поддерживающего лечения ГКС может сопровождаться развитием обострений СКВ у 24–27% пациентов [28, 29]. Однако на риск обострений СКВ помимо терапии ГКС влияет большое число факторов, как связанных с лечением (сопутствующее назначение гидроксихлорохина и цитостатиков), так и обусловленных индивидуальными особенностями пациента (возраст, сохранение иммунологической активности заболевания) [30, 31]. В связи с этим в реальной клинической практике решение о полном прекращении поддерживающего лечения ГКС после достижения низких доз (< 5 мг/сут по ПЗ) у пациентов в стойкой ремиссии принимается индивидуально.

Мембранозная нефропатия

В отличие от других форм ГН, таких как болезнь минимальных изменений (БМИ) и фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), ведущим проявлением которых

также является нефротический синдром, для лечения мембранозной нефропатии (МН) монотерапия ГКС в целом малоэффективна. В течение длительного времени основным подходом к иммуносупрессивной терапии у пациентов с факторами неблагоприятного прогноза МН оставалась схема Понтичелли, предусматривающая применение высоких доз ГКС и ЦФ, что сопровождается высокой частотой НЯ [32]. В качестве альтернативы у пациентов с факторами риска прогрессирования заболевания возможно применение сочетания ГКС в средней дозе и ингибиторов кальцинейрина – циклоспорина (ЦсА) или такролимуса (ТАК), эффективность которых подтверждена в ряде исследований [33].

Возможность применения бесстероидных схем лечения при МН связана с возможностями анти-В-клеточной терапии. В исследовании GEMRITUX назначение РТМ в дополнение к нефропротективной терапии позволило увеличить частоту достижения ремиссии при долгосрочном наблюдении, а в исследовании MENTOR РТМ не уступал по эффективности ЦсА после 12 мес лечения и превосходил его на сроке 24 мес [34, 35]. Однако эффективность бесстероидных схем лечения может уступать схеме Понтичелли. В исследовании STARMEN последовательное применение ТАК в течение 6 мес и РТМ (1 г внутривенно) достоверно реже позволяло добиться полной или частичной ремиссии нефротического синдрома, чем назначение ГКС и ЦФ на сроках 12 мес (58,1 и 83,7% соответственно) и 24 мес (26 и 60% соответственно) [36]. В исследовании RI-CYCLO лечение РТМ (1 г №2 внутривенно) не превосходило схему Понтичелли по эффективности и безопасности, а в анализе пациентов, получавших лечение строго по протоколу, вероятность ремиссии через 12 мес оказалась ниже в группе лечения РТМ [37]. Таким образом, применение стероид-сберегающих и бесстероидных схем в лечении пациентов с МН возможно, однако при выборе тактики ведения необходимо провести стратификацию риска прогрессирования заболевания в соответствии с современными рекомендациями [14, 38].

Иммуноглобулин-А-нефропатия

Хотя иммуноглобулин-А-нефропатия является одним из наиболее распространенных вариантов ГН, роль иммуносупрессивной терапии, в первую очередь ГКС, в ее лечении до настоящего времени остается противоречивой. В отдельных исследованиях продемонстрирована эффективность ГКС в отношении выраженности протеинурии, в то время как в других их назначение не давало клинически значимого эффекта по сравнению со стандартной нефропротективной терапией [39–42]. Ассоциированные с применением ГКС инфекционные осложнения стали основанием для приостановки рандомизированного исследования TESTING. Однако в дальнейшем исследовании возобновилось и в итоге показало, что применение ГКС (в том числе МПЗ в уменьшенной дозе – 0,4 мг/кг с последующим снижением на 4 мг ежемесячно) значимо снижает выраженность протеинурии, темпы прогрессирования хронической болезни почек, а также риск развития хронической почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии [43]. Отечественные и международные рекомендации предусматривают назначение ГКС в случае неэффективности нефропротективной терапии, при этом в рекомендациях KDIGO в настоящее время зафиксирован более консервативный подход, предусматривающий назначение ГКС в начальной дозе 0,8–1,0 мг/кг с последующим снижением до полной отмены в течение 6–8 мес [14, 44].

Другим перспективным подходом может стать применение новых форм ГКС. В исследовании II фазы NEFIGAN

применение будесонида с направленным путем высвобождения в кишечнике привело к более значимому снижению протеинурии, чем в группе плацебо [45]. Эффективностью иммуносупрессивной терапии ингибиторами системы комплемента и тирозинкиназы без использования ГКС в настоящее время изучают в ряде исследований [46, 47].

БМИ и ФСГС

БМИ и первичный ФСГС остаются одними из немногих вариантов ГН, для которых монотерапия ГКС в высокой дозе остается 1-й линией лечения [14, 48]. Принимая во внимание высокую эффективность ГКС, стероид-сберегающие схемы лечения БМИ и ФСГС в основном применяют у пациентов с частыми обострениями или стероидзависимым вариантом течения заболевания. В то же время отдельные исследования продемонстрировали возможность применения ингибиторов кальцинейрина для достижения стероид-сберегающего эффекта.

В одном исследовании у пациентов с впервые диагностированной БМИ монотерапия ТАК в дозе 0,05 мг/кг в сутки оказалась сопоставима с ГКС в стандартной дозе по частоте достижения ремиссии и развития обострений [49]. В другой работе переход на монотерапию ТАК после 10-дневного курса лечения МПЗ в дозе 0,8 мг/кг не уступал стандартной схеме лечения ПЗ по частоте достижения ремиссии и риску обострений БМИ, однако характеризовался лучшим профилем безопасности [50]. В то же время у пациентов с первичным ФСГС в небольших исследованиях продемонстрирована сопоставимая с монотерапией высокими дозами ГКС эффективность комбинации ЦсА и ПЗ в низкой дозе, а также монотерапии ТАК [51, 52].

У пациентов с рецидивирующим течением БМИ и ФСГС продемонстрирована эффективность терапии РТМ, однако его эффективность в отношении впервые диагностированных вариантов заболевания не до конца ясна [53, 54]. В настоящее время продолжаются исследования TURING (ISRCTN16948923) и RIFIREINS (NCT03970577), которые должны ответить на этот вопрос.

Заключение

Применение стероид-сберегающих схем лечения стало основным подходом в лечении поражения почек, в том числе ассоциированного с АНЦА-ассоциированными васкулитами и СКВ. Общей тенденцией становится сокращение максимальных доз и продолжительности лечения ГКС. В то же время внедрение в практику новых классов цитостатиков сделало возможным применение бесстероидных схем лечения ряда заболеваний, в частности МН. Таким образом, в настоящее время рациональное назначение ГКС требует морфологической верификации диагноза и персонализированного подхода к оценке тяжести заболевания, потенциальных рисков и пользы проводимой терапии.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АНЦА-ГН – гломерулонефрит, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов
 БМИ – болезнь минимальных изменений
 ВН – волчаночный нефрит
 ГКС – глюкокортикостероиды
 ГН – гломерулонефрит
 ММФ – микофенолата мофетил
 МН – мембранозная нефропатия
 МПЗ – метилпреднизолон

НЯ – нежелательные явления
 ПЗ – преднизолон
 РТМ – ритуксимаб
 СКВ – системная красная волчанка
 ТАК – такролимус
 ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз
 ЦсА – циклоспорин
 ЦФ – циклофосфамид

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- McCall MF, Ross A, Wolman B, et al. The nephrotic syndrome in children treated with ACTH and cortisone. *Arch Dis Child.* 1952;27(134):309-21.
- Barnett HL, McNamara H, McCrory W, et al. The effects of ACTH and cortisone on the nephrotic syndrome. *AMA Am J Dis Child.* 1950;80(3):519-20.
- Chaudhuri JN, Ghosal SP. Observations on prednisolone treated cases of nephrotic syndrome; a preliminary report. *Indian J Pediatr.* 1958;25(123):201-9.
- Fahey JL, Leonard E, Churg J, Godman G. Wegener's granulomatosis. *Am J Med.* 1954;17(2):168-79.
- Thorn GW, Forsham PH, Frawley TE, et al. The clinical usefulness of ACTH and cortisone. *N Engl J Med.* 1950;242(21):824-34.
- Pollak VE, Pirani CL, Kark RM. Effect of large doses of prednisone on the renal lesions and life span of patients with lupus glomerulonephritis. *J Lab Clin Med.* 1961;57:495-511.
- Тареев Е.М., Насонова В.А. Место стероидных гормонов в комплексном лечении так называемых больших коллагенозов. *Советская медицина.* 1960;12:3-12 [Tareev EM, Nasonova VA. The place of steroid hormones in the complex treatment of the so called major collagenosis. *Soviet Medicine.* 1960;12:3-12 (in Russian)].
- Austin HA, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med.* 1986;314(10):614-9.

9. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med.* 1983;98(1):76-85.
10. Wilson CB, Dixon FJ. Anti-glomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1973;3(2):74-89.
11. Black DAK, Rose G, Brewer DB. Controlled trial of prednisone in adult patients with the nephrotic syndrome. *Br Med J.* 1970;3(5720):421.
12. Mebrahtu TF, Morgan AW, Keeley A, et al. Dose dependency of iatrogenic glucocorticoid excess and adrenal insufficiency and mortality: a cohort study in England. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(9):3757-67. DOI:10.1210/jc.2019-00153
13. Walsh M, Merkel P, Peh C, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2020;382(7):622-31. DOI:10.1056/NEJMoa1803537
14. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4):S1-276. DOI:10.1016/j.kint.2021.05.021
15. Буланов Н.М., Добронравов В.А., Захарова Е.В., и др. Поражение почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах (АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит). Ассоциация нефрологов России. Режим доступа: <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/02/ANCA.pdf>. Ссылка активна на 09.03.2023 [Bulanov NM, Dobronravov VA, Zakharova EV, et al. Kidney damage in ANCA-associated vasculitis (ANCA-associated glomerulonephritis). Association of Nephrologists of Russia. Available at: <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/02/ANCA.pdf>. Accessed: 09.03.2023 (in Russian)].
16. Chanouzas D, McGregor JG, Poulton CJ, et al. Increase in adverse events with pulsed methylprednisolone used for induction of remission in severe anca associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(Suppl. 3):iii117-8. DOI:10.1093/ndt/gfv171.41
17. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2021;384(7):599-609. DOI:10.1056/NEJMoa2023386
18. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2014;371(19):1771-80. DOI:10.1056/NEJMoa1404231
19. Smith RM, Jones RB, Specks U, et al. Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(9):1243-9. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-216863
20. Walsh M, Merkel PA, Mahr A, Jayne D. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(8):1166-73. DOI:10.1002/acr.20176
21. Zeher M, Doria A, Lan J, et al. Efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium in combination with two glucocorticoid regimens for the treatment of active lupus nephritis. *Lupus.* 2011;20(14):1484-93. DOI:10.1177/0961203311418269
22. Ruiz-Irastorza G, Danza A, Perales I, et al. Prednisone in lupus nephritis: how much is enough? *Autoimmun Rev.* 2014;13(2):206-14. DOI:10.1016/j.autrev.2013.10.013
23. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al. 2019 Update of the Joint European League against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):S713-23. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-216924
24. Бобкова И.Н., Буланов Н.М., Ватазин А.В., и др. Диагностика и лечение волчаночного нефрита. Ассоциация нефрологов России. Режим доступа: <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/09/lupus.pdf>. Ссылка активна на 09.03.2023 [Bobkoba IN, Bulanov NM, Vatazin AV, et al. Diagnosis and treatment of lupus nephritis. Association of Nephrologists of Russia. Available at: <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/09/lupus.pdf>. Accessed: 09.03.2023 (in Russian)].
25. Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF, et al. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int.* 2019;95(1):219-31. DOI:10.1016/j.kint.2018.08.025
26. Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(8):1280-6. DOI:10.1136/annrheumdis-2012-202844
27. Новиков П.И., Моисеев С.В. Глюкокортикостероиды при системной красной волчанке: перспективы стероидсберегающей терапии. *Клиническая фармакология и терапия.* 2022;31(4):18-27 [Novikov PI, Moiseev SV. Glucocorticoids in systemic lupus erythematosus: future of steroid-sparing therapy. *Klinicheskaja farmakologija i terapija.* 2022;31(4):18-27 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-5490-2022-4-18-27
28. Ji L, Xie W, Zhang Z. Low-dose glucocorticoids should be withdrawn or continued in systemic lupus erythematosus? A systematic review and meta-analysis on risk of flare and damage accrual. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(12):5517-26. DOI:10.1093/rheumatology/keab149
29. Mathian A, Pha M, Haroche J, et al. Withdrawal of low-dose prednisone in SLE patients with a clinically quiescent disease for more than 1 year: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(3):339-46. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-216303
30. Ji L, Gao D, Hao Y, et al. Low-dose glucocorticoids withdrawn in systemic lupus erythematosus: a desirable and attainable goal. *Rheumatology (Oxford).* 2022;62(1):181-9. DOI:10.1093/rheumatology/keac225
31. Ji L, Xie W, Fasano S, Zhang Z. Risk factors of flare in patients with systemic lupus erythematosus after glucocorticoids withdrawal. A systematic review and meta-analysis. *Lupus Sci Med.* 2022;9(1):e000603. DOI:10.1136/lupus-2021-000603
32. Van Den Brand JAJG, Ruggenti P, Chianca A, et al. Safety of Rituximab Compared with Steroids and Cyclophosphamide for Idiopathic Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(9):2729-37. DOI:10.1681/ASN.2016091022
33. Qiu TT, Zhang C, Zhao HW, Zhou JW. Calcineurin inhibitors versus cyclophosphamide for idiopathic membranous nephropathy: A systematic review and meta-analysis of 21 clinical trials. *Autoimmun Rev.* 2017;16(2):136-45. DOI:10.1016/j.autrev.2016.12.005
34. Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, et al. Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;381(1):36-46. DOI:10.1056/NEJMoa1814427
35. Dahan K, Debiec H, Plaisier E, et al. Rituximab for Severe Membranous Nephropathy: A 6-Month Trial with Extended Follow-Up. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(1):348-58. DOI:10.1681/ASN.2016040449
36. Fernández-Juárez G, Rojas-Rivera J, Logt AE van de, et al. The STARMEN trial indicates that alternating treatment with corticosteroids and cyclophosphamide is superior to sequential treatment with tacrolimus and rituximab in primary membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2021;99(4):986-98. DOI:10.1016/j.kint.2020.10.014
37. Scolari F, Delbarba E, Santoro D, et al. Rituximab or Cyclophosphamide in the Treatment of Membranous Nephropathy: The RI-CYCLO Randomized Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(4):972-82. DOI:10.1681/ASN.2020071091
38. Батышин М.М., Бобкова И.Н., Боброва Л.А., и др. Мембранозная нефропатия. Ассоциация нефрологов России. Режим доступа: <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/09/membranous.pdf>. Ссылка активна на 09.03.2023 [Batyushin MM, Bobkoba IN, Bobrova LA, et al. Membranous nephropathy. Association of Nephrologists of Russia. Available at: <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/09/membranous.pdf>. Accessed: 09.03.2023 (in Russian)].
39. Rauen T, Wied S, Fitzner C, et al. After ten years of follow-up, no difference between supportive care plus immunosuppression and supportive care alone in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2020;98(4):1044-52. DOI:10.1016/j.kint.2020.04.046
40. Rauen T, Eitner F, Fitzner C, et al. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *N Engl J Med.* 2015;373(23):2225-36. DOI:10.1056/NEJMoa1415463
41. Manno C, Torres DD, Rossini M, et al. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(12):3694-701. DOI:10.1093/ndt/gfp356
42. Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi G, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: A randomized controlled trial. *Lancet.* 1999;353(9156):883-7. DOI:10.1016/s0140-6736(98)03563-6
43. Lv J, Wong MG, Hladunewich MA, et al. Effect of Oral Methylprednisolone on Decline in Kidney Function or Kidney Failure in Patients With IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022;327(19):1888-98. DOI:10.1001/jama.2022.5368

44. Батюшин М.М., Бобкова И.Н., Вагазин А.В., и др. Гломерулярные болезни: иммуноглобулин А-нефропатия. Ассоциация нефрологов России. Режим доступа: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/04/iga_060421-1.pdf. Ссылка активна на 09.03.2023 [Batyushin MM, Bobkova IN, Vatazin AV, et al. Glomerular diseases: immunoglobulin A-nephropathy. Association of Nephrologists of Russia. Available at: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/04/iga_060421-1.pdf. Accessed: 09.03.2023 (in Russian)].
45. Fellström BC, Barratt J, Cook H, et al. Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet*. 2017;389(10084):2117-27. DOI:10.1016/S0140-6736(17)30550-0
46. Tam WK F, Tumlin J, Barratt J, et al. SUN-036 Spleen tyrosine kinase (SYK) inhibition in IgA nephropathy: a global, phase II, randomised placebo-controlled trial of fostamatinib. *Kidney Int Rep*. 2019;4(7):S168. DOI:10.1016/j.ekir.2019.05.431
47. Lafayette RA, Rovin BH, Reich HN, et al. Tolerability and Efficacy of Narsoplimab, a Novel MASP-2 Inhibitor for the Treatment of IgA Nephropathy. *Kidney Int Rep*. 2020;5(11):2032-41. DOI:10.1016/j.ekir.2020.08.003
48. Бобкова И.Н., Вагазин А.В., Добронравов В.А., и др. Гломерулярные болезни: фокально-сегментарный гломерулосклероз. 2022. Ассоциация нефрологов России. Режим доступа: <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/04/fsgs.pdf>. Ссылка активна на 09.03.2023 [Bobkova IN, Vatazin AV, Dobronravov VA, et al. Glomerular diseases: focal segmental glomerulosclerosis. 2022. Russian Association of Nephrologists. Available at: <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/04/fsgs.pdf>. Accessed: 09.03.2023 (in Russian)].
49. Medjeral-Thomas NR, Lawrence C, Condon M, et al. Randomized, Controlled Trial of Tacrolimus and Prednisolone Monotherapy for Adults with De Novo Minimal Change Disease: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(2):209-18. DOI:10.2215/CJN.06180519
50. Li X, Liu Z, Wang L, et al. Tacrolimus Monotherapy after Intravenous Methylprednisolone in Adults with Minimal Change Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(4):1286-95. DOI:10.1681/ASN.2016030342
51. Duncan N, Dhaygude A, Owen J, et al. Treatment of focal and segmental glomerulosclerosis in adults with tacrolimus monotherapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(12):3062-7. DOI:10.1093/ndt/gfh536
52. Goumenos DS, Tsagalis G, El Nahas AM, et al. Immunosuppressive treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis: a five-year follow-up study. *Nephron Clin Pract*. 2006;104(2):c75-82. DOI:1159/000093993
53. Papakrivopoulou E, Shendi AM, Salama AD, et al. Effective treatment with rituximab for the maintenance of remission in frequently relapsing minimal change disease. *Nephrology (Carlton)*. 2016;21(10):893-900. DOI:10.1111/nep.12744
54. Ren H, Lin L, Shen P, et al. Rituximab treatment in adults with refractory minimal change disease or focal segmental glomerulosclerosis. *Oncotarget*. 2017;8(55):93438-43. DOI:10.18632/oncotarget.21833

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.03.2023



OMNIDOCTOR.RU